

分类号: R562.2'5

单位代码: 10422

密 级:

学号: 032303077



山东大学

# 硕士学位论文

*Shandong University Master's Thesis*

论文题目: 57例肺真菌病临床分析

Clinical analysis of 57 patients with  
pulmonary mycosis

作 者 \_\_\_\_\_ 邵杨 \_\_\_\_\_

专 业 \_\_\_\_\_ 内科学(呼吸病学) \_\_\_\_\_

导 师 \_\_\_\_\_ 姜淑娟教授 \_\_\_\_\_

合作导师 \_\_\_\_\_

2010年5月11日

## 原创性声明



本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 邵杨 日期： 2010.5.11

## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东大学有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权山东大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)

论文作者签名： 邵杨 导师签名： 王 日期： 2010.5.11

# 目 录

中文摘要 .....	1
英文摘要 .....	3
符号说明 .....	6
前 言 .....	7
资料与方法 .....	9
结 果 .....	11
讨 论 .....	16
结 论 .....	20
参考文献 .....	21
综 述 .....	23
参考文献 .....	40
致 谢 .....	44
攻读学位期间参与撰写论文 .....	45

# CATALOG

Chinese abstract .....	1
English abstract .....	3
Symbolic description .....	6
Preface .....	7
Information and method .....	9
Result .....	11
Discussion .....	16
Conclusion .....	20
Reference .....	21
Review .....	23
Reference .....	40
Thanks .....	44
Published article during the master .....	45

## 57例肺真菌病临床分析

专    业    呼吸内科

硕士研究生    邵    杨

导    师    姜淑娟 教授

### 中文摘要

**目的：**了解肺真菌病的病原学构成，基础疾病及危险因素，临床表现和影像学特点，了解各类肺真菌病的预后。比较肺曲菌病和肺念珠菌病的基础疾病发生率、症状、体征、影像学特点、预后有无统计学差异。

**方法：**回顾性调查 1999 年 1 月~2008 年 12 月山东省立医院所有住院病历中，确诊为肺真菌病的病历。病例入选标准参照中华医学会呼吸病学分会 2007 年“肺真菌病诊断和治疗专家共识”所规定的确诊标准。分析其病原学、基础疾病及高危因素、临床表现、影像学特点、治疗及预后情况。肺曲菌病组和肺念珠菌病组的比较采用卡方检验，检验水准取  $\alpha=0.05$ ，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

#### 结果：

1. 57例肺真菌病患者中，曲霉菌22例（38.60%），念珠菌12例（21.06%），其中白色念珠菌10例（17.55%），光滑念珠菌1例（1.75%），近平滑念珠菌1例（1.75%）。酿酒酵母菌1例（1.75%），镰刀霉菌1例（1.75%），组织胞浆菌1例（1.75%），隐球菌1例（1.75%），肺卡氏菌1例（1.75%）。未分类真菌18例（31.58%）。

2. 57例肺真菌病患者中45例（78.94%）合并基础疾病或高危因素，其中合并结构性肺病者16例（28.07%），恶性肿瘤者13例（22.80%），严重创伤或大手术后7例（12.28%），肺结核6例（10.52%）、糖尿病4例（7.01%）、慢性阻塞性肺病、冠心病、脑血管病、体内留置导管各3例（5.26%），抗生素应用超过7天者2例（3.50%），先心病、肾功能不全、心功能不全、肺脓肿、支气管哮喘、长期应用免疫抑制剂、激素者各1例（1.75%）。其中15例（26.31%）患者合并两种以上基础疾病或高危因素，12例无基础疾病（21.05%）。

3. 主要症状有发热38例（66.66%），寒战4例（7.01%），咳嗽45例（78.94%），咳痰36例（63.15%），胸闷15例（26.31%），咯血29例（50.87%），胸痛14例（24.56%）。胸部查体发现干啰音者15例（26.31%），湿啰音22例（38.60%），胸腔积液者19

例(33.33%)，紫绀者2例(35.08%)。

4. 胸部影像学表现为团块状阴影15例(26.31%)，结节8例(14.03%)，磨玻璃样浸润影20例(35.08%)，空洞15例(26.31%)，其中洞内球征4例(7.01%)，空气新月征7例(12.28%)，实变2例(3.51%)。

5. 57例肺部真菌患者中，23例采用手术切除病灶(40.35%)，34例曾采用抗真菌药物治疗(59.65%)，其中应用氟康唑治疗18例(31.58%)，伊曲康唑治疗16例(28.07%)。痊愈28例(49.12%)，好转19例(33.33%)，无效2例(3.51%)，恶化4例(7.02%)，死亡4例(7.02%)。

#### 结论:

1. 肺真菌病病原体以曲霉菌最常见(38.60%)，其次为念珠菌(21.06%)。
2. 肺曲菌病组合并基础疾病率为81.82%，肺念珠菌病组为83.33%，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。
3. 肺曲菌病患者咯血的发生率(59.09%)高于肺念珠菌病组(16.67%)，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其他症状无统计学差异。肺曲菌病组干啰音发生率(13.64%)低于肺念珠菌病组(58.33%)，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肺曲菌病组的湿啰音发生率(22.73%)低于肺念珠菌病组(83.33%)，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其他体征无统计学差异。
4. 肺曲菌病组(50%)空洞形成率高于肺念珠菌病组(8.33%)，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肺曲菌病组磨玻璃样浸润影发生率(18.18%)明显低于肺念珠菌病组(75.0%)，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其余影像学表现无统计学差异。
5. 外科治疗和抗真菌药物治疗有较好的疗效，肺真菌病痊愈及好转率为82.45%。肺曲菌病组痊愈及好转率90.90%，肺念珠菌病组为66.67%，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

关键词：肺；真菌病；临床分析

## Clinical analysis of 57 patients with pulmonary mycosis

Speciality: Respiratory Medicine

Postgraduate: Shaoyang

Supervisor: Professor Jiang Shujuan

### Abstract

**Objective:** To find out the constitution of pathogen , underlying diseases, clinical features , imaging features , management and prognosis of pulmonary mycosis. Analysis of pulmonary aspergillosis and pulmonary candidiasis of the underlying diseases, symptoms, signs, imaging features, prognosis whether have the statistical difference.

**Methods:** A retrospective survey of all inpatient medical records, in Shandong Provincial Hospital, from January 1999 to December 2008 had been done. Data of pathogen , underlying diseases, clinical features, imaging features, management and prognosis were retrospectively reviewed . Case selection criterion referenced "Diagnosis and treatment of pulmonary mycosis expert consensus" by Chinese Society of Respiratory Diseases, in 2007. Summing up the constitution of pathogen, underlying diseases, clinical manifestations, imaging characteristics, treatment and prognosis. Pulmonary aspergillosis and pulmonary candidiasis group are compared using the Chi-square test. Testing standards to take  $\alpha = 0.05$ , with  $P < 0.05$  as statistically significant difference.

### Results:

1. Of the 57 cases, 22 (38.60%) were pulmonary aspergillosis, 12 (21.06%) were pulmonary candidiasis, of which *Candida albicans* in 10 patients (17.55%), *Candida glabrata* in 1 case (1.75%), *Candida parapsilosis* 1 cases (1.75%). *Saccharomyces cerevisiae* in 1 case (1.75%), *Fusarium* in 1 case (1.75%), 1 case of histoplasmosis (1.75%), cryptococcosis in 1 case (1.75%), *Pneumocystis carinii* in 1 case (1.75%). Unclassified fungi in 18 cases (31.58%).

2. Of the 57 cases, 45 cases (78.94%) into underlying diseases, which combined structural lung disease in 16 cases (28.07%), malignancy in 13 cases (22.80%), severe

trauma or after major surgery in 7 cases (12.28%), tuberculosis in 6 cases (10.52%), diabetes mellitus in 4 cases (7.01%), chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, cerebrovascular disease, putting tube of 3 cases respectively (5.26%), using of antibiotics more than 7 days in 2 cases (3.50%), congenital heart disease, renal failure, heart failure, lung abscess, bronchial asthma, long-term application of immunosuppressive agents, hormones and were each 1 case (1.75%). 15 (26.31%) patients have two or more underlying diseases or risk factors. 12 cases without underlying diseases (21.05%).

3. The main symptoms are fever in 38 cases (66.66%), chills in 4 cases (7.01%), cough 45 cases (78.94%), expectoration 36 cases (63.15%), chest distress in 15 cases (26.31%), hemoptysis in 29 cases (50.87%), chest pain in 14 cases (24.56%). Dry rales were found in 15 cases (26.31%), moist rales in 22 cases (38.60%), pleural effusion in 19 patients (33.33%), and cyanosis in 2 cases (3.50%).

4. Chest imaging manifestations of masses in 15 cases (26.31%), nodule lesions in 8 patients (14.03%), ground-glass infiltration shadow in 20 cases (35.08%), cavity in 15 cases (26.31%), Sign the ball inside the cave in 4 cases (7.01%), air semi lunar sign in 7 cases (12.28%), consolidation in 2 cases (3.51%).

5. During the 57 cases of pulmonary fungal patients, 23 cases with surgical removal of lesions (40.35%), 34 cases have been used antifungal drug therapy (59.65%), fluconazole treatment of 18 cases (31.58%), and itraconazole treatment of 16 cases (28.07%). Cured 28 cases (49.12%), improved in 19 cases (33.33%), and invalid in 2 cases (3.51%), deterioration in 4 cases (7.02%), and death in 4 cases (7.02%).

#### **Conclusion:**

1. Pulmonary fungal disease with pulmonary aspergillosis is more common (38.60%), followed by pulmonary candidiasis (21.06%).

2. Incidence of underlying diseases in Pulmonary aspergillosis is 81.82%, while in pulmonary candidiasis is 83.33%, the difference was not statistically significant.

3. The incidence of hemoptysis in pulmonary aspergillosis (59.09%) is higher than pulmonary candidiasis (16.67%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), other symptoms have no statistical difference. The incidence of dry rales in

pulmonary aspergillosis (13.64%) is lower than pulmonary candidiasis (58.33%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of moist rales in Pulmonary aspergillosis (22.73%) is lower than pulmonary candidiasis (83.33%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), other signs have no statistical difference.

4. Cavity formation rate in pulmonary aspergillosis (50%) was significantly higher than pulmonary candidiasis (8.33%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The formation of ground-glass-like infiltration rate in pulmonary aspergillosis (18.18%) was significantly lower than pulmonary candidiasis (75.0%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), the other imaging had no statistical difference.

5. Surgical therapy and antifungal therapy are effective in treatment. Cure and improvement rate of pulmonary mycosis is 82.45%. Cure and improvement rate of pulmonary aspergillosis group is 90.90%, while pulmonary candidiasis group is 66.67%. The difference was not statistically significant.

**Key words: Pulmonary; mycosis; clinical analysis**

## 符号说明

ABPA	Allergic bronchopulmonary aspergillosis	变应性支气管肺曲菌病
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	获得性免疫缺陷综合征
BG	Beta-D-glucan	1,3- $\beta$ -D-葡聚糖
BAL	Bronchoalveolar lavage	支气管肺泡灌洗
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺病
GM	Galactomannan	半乳甘露聚糖
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
IFI	Invasive fungal infection	侵袭性真菌感染
IPFI	Invasive pulmonary fungal infection	侵袭性肺部真菌感染
IA	Invasive aspergillus	侵袭性曲霉感染
ICU	Intensive care unit	重症监护病房
ITCZ	Itraconazole	伊曲康唑
RFLP	Restriction fragment length polymorphism	限制性片段长度多态性分析

## 57例肺真菌病临床分析

专    业    呼吸内科

硕士研究生    邵    杨

导    师    姜淑娟 教授

### 前    言

近年来, 由于抗生素的广泛使用、激素及免疫抑制剂的应用、肿瘤放化疗、和器官移植的开展, 肺真菌病逐渐增多。美国1980至1982年与1992至1993年相比, 曲霉病发病率由814/100万增至1214/100万, 念珠菌病由216/100万增至7218/100万, 隐球菌病由410/100万增至6515/100万[1]。北京协和医院1953至1993年间后20年深部真菌感染率由1.5%增至5.6%[2]。我国医院真菌感染率1993至1996年为13.9%, 1998至1999年为17.1%, 1999至2000年上升至24.4%[3], 其中侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infection, IPFI)占50%~60%[4], 占院内获得性肺炎的10%~15%[5]。肺真菌病临床表现无特异性, 早期诊断较困难, 如治疗不及时, 患者病死率高达30%~80%[4]。因此及时而正确的判断肺部真菌感染是当前临床上迫切需要解决的问题。

肺真菌病(pulmonary mycosis或fungal disease of the lung)是指由真菌引起的肺部疾病, 主要指支气管和肺的真菌性炎症或相关病变, 广义地讲可以包括胸膜甚至纵隔。肺真菌病的临床表现缺乏特异性, 与肺炎等肺部疾病难以鉴别。发热、咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难、胸闷为较常见的症状。其中发热最常见, 可表现为持续性高热或抗生素治疗热退后再发高热。常伴有肺部干湿性啰音。但伴有以下情形者我们要考虑真菌感染可能: ①中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ ; ②接受免疫抑制剂治疗或长期使用广谱抗生素; ③有真菌感染病史; ④有艾滋病史; ⑤存在移植物抗宿主病; ⑥持续应用激素3周以上; ⑦有基础疾病, ⑧外伤、手术后⑨长期住ICU, 使用机械通气, ⑩体内留置导管, 全胃肠外营养等[6]。

肺真菌病肺部影像学改变大多无特异性。曲霉易侵犯肺小血管, 造成出血性肺梗死, 在肺外周近胸膜处形成肺结节或实变病灶。数天后病灶周围出血呈现晕轮征, 10~15天后液化、坏死, 影像学上表现为空气新月征。上述典型的影像学

特征可作为诊断侵袭性肺曲菌病的依据[7]。

肺真菌病临床表现不典型,易被基础疾病掩盖,且危重病人难以承受侵入性检查,肺真菌病早期诊断较困难。2007年中华医学会呼吸病学分会感染学组制定了肺真菌病诊断和治疗专家共识[6],指出肺真菌病根据宿主因素、临床特征、微生物学检查和组织病理学分为确诊(prove)、临床诊断(probable)及拟诊(possible)三个级别,为临床诊断提供了思路。

对存在真菌感染高危因素的患者应积极预防真菌感染,要及时监测相关的实验室检查。鉴于肺部真菌感染患者确诊困难,晚期治疗效果差,预后差、死亡率高,因此高危患者出现可疑肺部真菌感染表现时,在获取病原学证据的同时,可以预防性或经验性抗真菌治疗。

本研究通过对1999年1月~2008年12月山东省立医院57例肺真菌病患者的住院病历进行回顾性临床分析,了解肺真菌病的病原学构成情况、基础疾病及高危因素,临床特征和影像学特点,了解各类肺真菌病的预后。分析肺曲菌病和肺念珠菌病基础疾病、症状、体征、影像学特征有无统计学差异。

## 资料和方法

### 1. 资料来源

回顾性调查1999年1月~2008年12月山东省立医院所有住院病历中,确诊为肺真菌病的病例。其中男性33例(57.89%),女性24例(42.11%),男:女=1.375:1,年龄16~80岁,平均50岁。

### 2. 病例入选标准

病例入选标准参照中华医学会呼吸病学分会2007年“肺真菌病诊断和治疗专家共识”所规定的肺真菌病的确诊标准。1999年1月至2008年12月期间收治的、具有肺部感染的临床表现、且微生物学检查或组织病理学检查符合以下任意一项的病例均应全部入选:

- (1) 病变肺组织标本用组织化学染色或细胞化学染色方法检出真菌;
- (2) 无菌采取的胸腔积液镜检或培养有真菌生长;
- (3) 血培养及下呼吸道标本的镜检或培养均有同一种真菌生长;
- (4) 支气管肺泡灌洗液、痰液或气管吸引物用组织化学或细胞化学方法染色发现肺卡氏菌包囊、滋养体或囊内小体。

### 3. 研究内容

记录、分析、总结确诊患者的病原体、病史、症状、体征、影像学资料、治疗及预后情况。

### 4. 治疗结果判定

痊愈:指临床症状消失,肺部阴影吸收。好转:指临床症状消失,肺病阴影未吸收。无效:指临床症状和肺部阴影均无变化。恶化:临床症状加重,肺部阴影增多。

### 5. 统计学分析

采用SPSS13.0统计分析软件进行计算,主要包括以下内容。

- (1) 肺真菌病患者的病原体构成比;
- (2) 肺真菌病患者合并基础疾病的情况;
- (3) 肺真菌病的临床特征(包括症状、体征),影像特征;
- (4) 肺真菌病的治疗及预后;
- (5) 肺曲菌病组和肺念珠菌病组临床症状、体征、影像学特征、预后的比

较采用卡方检验，检验水准取  $\alpha=0.05$ ，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

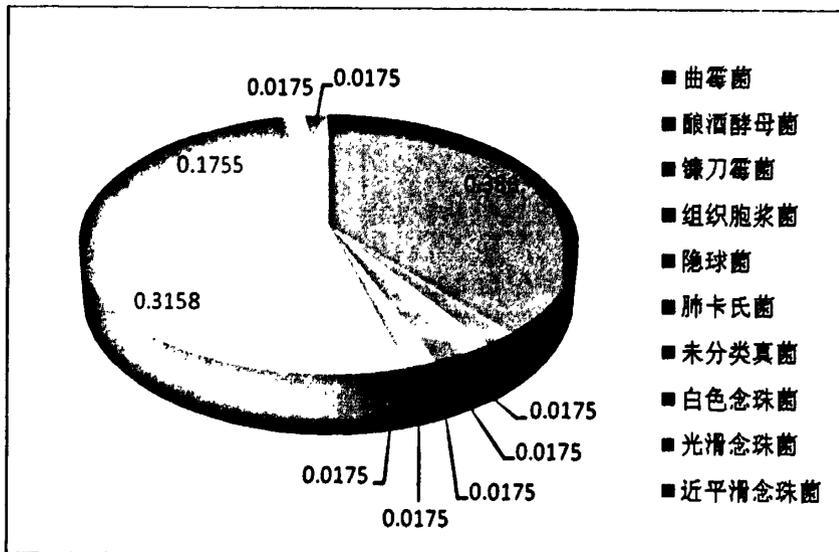
### 1. 肺真菌病的病原学构成

主要致病菌为曲霉菌22例(38.60%)，念珠菌12例(21.06%)，其中白色念珠菌10例(17.55%)，光滑念珠菌1例(1.75%)，近平滑念珠菌1例(1.75%)。其他致病菌包括酿酒酵母菌1例(1.75%)，镰刀霉菌1例(1.75%)，组织胞浆菌1例(1.75%)，隐球菌1例(1.75%)，肺卡氏菌1例(1.75%)。未分类真菌18例(31.58%)。见表1、图1。

表1 57例肺真菌病患者病原学构成比(%)

真菌种类	例数	%
曲霉菌	22	38.60
念珠菌	12	21.06
白色念珠菌	10	17.55
光滑念珠菌	1	1.75
近平滑念珠菌	1	1.75
酿酒酵母菌	1	1.75
新生隐球菌	1	1.75
组织胞浆菌	1	1.75
镰刀霉菌	1	1.75
肺卡氏菌	1	1.75
未分类真菌	18	31.58
合计	57	100

图1 57例肺真菌病患者病原学分布构成比(%)



### 2. 基础疾病及高危因素

57例肺真菌病患者中，45例(78.94%)合并基础疾病或有高危因素，其中合并

结构性肺病者16例 (28.07%)，恶性肿瘤者13例 (22.80%)，严重创伤及大手术后7例 (12.28%)，肺结核6例 (10.52%)、糖尿病4例 (7.01%)、慢性阻塞性肺病、冠心病、脑血管病、体内置管各3例 (5.26%)，抗生素应用超过7天者2例 (3.50%)，先心病、肾功能不全、心功能不全、肺脓肿、支气管哮喘、长期应用免疫抑制剂、激素者各1例 (1.75%)。其中15例 (26.31%) 患者合并两种以上基础疾病或高危因素，12 例无基础疾病(21.05%)。见表2。

表2 57例肺真菌病患者基础疾病及高危因素分析

基础疾病或高危因素	例数	%
合并基础疾病或高危因素	45	78.94
结构性肺病	16	28.07
恶性肿瘤	13	22.80
大手术后	7	12.28
肺结核	6	10.52
糖尿病	4	7.01
慢性阻塞性肺病	3	5.26
冠心病	3	5.26
脑血管病	3	5.26
置管	3	5.26
抗生素应用>7d	2	3.50
先心病	1	1.75
心功能不全	1	1.75
心衰	1	1.75
肾衰	1	1.75
肺脓肿	1	1.75
哮喘	1	1.75
免疫抑制剂	1	1.75
激素	1	1.75
无基础疾病及高危因素	12	21.05

肺曲菌病组合并基础疾病率为81.82%，肺念珠菌病组为83.33%，差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 肺曲菌病组及肺念珠菌病组合并基础疾病情况

组别	合并基础疾病或高危因素	无基础疾病或高危因素	合计
肺曲菌病	18 (81.82%)	4 (18.18%)	22 (100%)
肺念珠菌病	10 (83.33%)	2 (16.77%)	12 (100%)

### 3. 症状、体征

57例患者中，发热38例（66.66%），寒战4例（7.01%），咳嗽45例（78.94%），咳痰36例（63.15%），胸闷15例（26.31%），咯血29例（50.87%），胸痛14例（24.56%）。胸部查体发现干啰音者15例（26.31%），湿啰音22例（38.60%），胸腔积液者19例（33.33%），紫绀者2例（35.08%）。见表4。

表4 57例肺真菌病患者临床症状、体征

症状、体征	例数	%
发热	38	66.66
寒战	4	7.01
咳嗽	45	78.94
咳痰	36	63.15
胸闷	15	26.31
咯血	29	50.87
胸痛	14	24.56
干啰音	15	26.31
湿啰音	22	38.60
胸腔积液	19	33.33
紫绀	2	35.08

肺曲菌病组患者咯血的发生率（59.09%）高于肺念珠菌病组（16.67%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其他症状无统计学差异。肺曲菌病组干啰音发生率（13.64%）低于肺念珠菌病组（58.33%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），肺曲菌病组的湿啰音发生率（22.73%）低于肺念珠菌病组（83.33%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其他体征无统计学差异。见表5。

表5 肺曲菌病组及肺念珠菌病组症状、体征

症状、体征	肺曲菌病组	肺念珠菌病组
发热	14 (63.64%)	10 (83.33%)
寒战	1 (4.55%)	2 (16.67%)
咳嗽	18 (81.82%)	9 (75.00%)
咳痰	13 (59.09%)	9 (75.00%)
胸闷	11 (50.00%)	4 (33.33%)
咯血	13 (59.09%)	2 (16.67%)
胸痛	9 (40.91%)	1 (8.33%)
干啰音	3 (13.64%)	7 (58.33%)
湿啰音	5 (22.73%)	10 (83.33%)

胸腔积液	8 (36.36%)	7 (58.33%)
紫绀	1 (4.55%)	0 (0%)

#### 4. 影像学表现

胸部影像学表现为团块状阴影 15 例 (26.31%)，结节 8 例 (14.03%)，磨玻璃样浸润影 20 例 (35.08%)，空洞 15 例 (26.31%)，其中洞内球征 4 例 (7.01%)，空气新月征 7 例 (12.28%)，实变 2 例 (3.51%)。见表 6。

表 6 57 例肺真菌病的影像学表现

类型	例数	%
团块	15	26.31
结节	8	14.03
磨玻璃样浸润	20	35.08
空洞	15	26.31
洞内球征	4	7.01
空气新月征	7	12.28
实变	2	3.51

肺曲菌病组 (50.00%) 空洞形成率高于肺念珠菌病组 (8.33%)，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。肺曲菌病组磨玻璃样浸润影发生率 (18.18%) 明显低于肺念珠菌病组 (75.00%)，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，其余影像学表现无统计学差异。见表 7。

表 7 肺曲菌病组和肺念珠菌病组影像学特征

影像学表现	肺曲菌病组	肺念珠菌病组
团块	6(27.27%)	0(0%)
结节	6(27.27%)	2(16.67%)
磨玻璃样浸润影	4(18.18%)	9(75.00%)
空洞	11(50.00%)	1(8.33%)
(洞内球征)	4 (18.18%)	0 (0%)
空气新月征	6(27.27%)	0(0%)
实变	0(0%)	2(16.67%)

#### 5. 治疗及愈后

57例肺部真菌患者中，23例采用手术切除病灶 (40.35%)，34例曾采用抗真菌药物治疗 (59.65%)，氟康唑治疗 18 例，伊曲康唑治疗 16 例。痊愈 28 例 (49.12%)，好转 19 例 (33.33%)，无效 2 例 (3.51%)，恶化 4 例 (7.02%)，死亡 4 例 (7.02%)。

见表8、表9。

表8 57例肺真菌病的治疗

类型	例数	%
手术	23	40.35
氟康唑	18	31.58
伊曲康唑	16	28.07

表9 57例肺真菌病的转归

转归	例数	%
痊愈	28	49.12
好转	19	33.33
无效	2	3.51
恶化	4	7.02
死亡	4	7.02

肺曲菌病组痊愈及好转率 90.90%，肺念珠菌病组 66.67%，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 10。

表10 肺曲菌病组和肺念珠菌病组预后

预后	肺曲菌病	肺念珠菌病
痊愈	11 (50.00%)	2 (16.67%)
好转	9 (40.90%)	6 (50.00%)
无效	2 (9.10%)	1 (8.33%)
恶化	0 (0%)	1 (8.33%)
死亡	0 (0%)	2 (16.67%)
合计	22 (100%)	12 (100%)

## 讨 论

近些年来,随着器官移植的大量开展,免疫抑制剂及广谱抗菌药物的大量使用,肺真菌病的发生率逐年增加。欧洲1978到1982年侵袭性真菌感染率为2.2%-3.2%,1983-1997年为5.1%[8]。其中肺部真菌感染占内脏真菌感染的首位,占50%-60%[9]。

以前念珠菌属是肺部真菌感染最常见的病原菌,其中白色念珠菌最常见;从20世纪90年代开始,肺真菌病的病原学构成逐渐改变,非白色念珠菌感染(其他念珠菌及曲霉菌属感染)逐渐增多。目前国外报道曲霉菌已成为肺部真菌感染的第一位致病菌;其中烟曲霉菌最常见,占曲霉菌属感染的71.2%[10]。美国对1988~1997年确诊的140例肺部真菌感染分析,病原菌构成为曲霉菌(57%)、隐球菌(21%)和念珠菌(14%)[11]。杜斌等报道北京协和医院1953至1993年3447例尸检结果,其中共有85例存在深部真菌感染,肺部真菌感染占70%(60/85),其中霉菌(毛霉菌+曲霉菌)占85%,类酵母菌(念珠菌+隐球菌)占15%[2]。

念珠菌为肺真菌感染的第2位致病菌。其中仍以白色念珠菌为主,但Shawn等研究显示各地区白色念珠菌的比例逐渐减少;近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌增加。2003年北美洲、欧洲和拉丁美洲的1397例假丝酵母属菌感染中:白色念珠菌(48.7%)、近平滑念珠菌(17.3%)、光滑念珠菌(17.2%)、热带念珠菌(10.9%)、克柔念珠菌(1.9%)和其他念珠菌(5.2%);在我国台湾,391株念珠菌属菌株中,白色念珠菌207株、热带念珠菌67株、光滑念珠菌59株、近平滑念珠菌41株、葡萄牙念珠菌11株、克柔念珠菌和高里念珠菌各3株[10]。

隐球菌病的发病率逐渐增高,免疫功能正常和受损的宿主均可感染。免疫功能正常宿主的肺隐球菌病的年发病率约为0.4/10万至0.9/10万,而免疫功能损害者,尤其是HIV感染者年发病率约为6%~10%。美国的资料显示,1988至1997年140例肺部真菌感染患者中隐球菌(21%)成为继曲霉(57%)后的第二位致病菌。北京协和医院调查了1986~1998年肺部真菌感染的病原谱,肺隐球菌感染的发病率为0.78%,继念珠菌(79.5%)、曲霉(11.8%)、毛霉(3.9%)、青霉(3.9%)之后列第5位[12]。本研究57例患者中,曲霉菌22例(38.60%)为第一位致病菌,念珠菌12例(21.06%)位于第二位,与文献报道相符。

随着老龄化人口比例的增加,肿瘤、慢性肺病及糖尿病等发病率上升,广谱

抗生素及器官移植、免疫抑制剂药物、激素应用增多,使肺部真菌感染逐渐增多。本研究57例肺真菌病前5年10例,后5年47例,有增多趋势,但本研究样本量较小,发病率是否升高有待大样本流行病学调查。

常见的肺部真菌感染危险因素可归纳为:高龄、合并基础疾病、应用广谱抗生素、激素、化疗药物、中心静脉置管、中性粒细胞减少、大手术或大面积烧伤、机械通气、血液透析等。慢性消耗性疾病降低了机体的免疫力,呼吸系统疾病的患者,其呼吸道防御屏障受损,真菌易于定植繁殖,糖尿病、冠心病、肿瘤等均易造成多器官功能障碍,并破坏内环境的稳定,导致真菌感染的发生。长时间、联合使用广谱抗生素导致胃肠道或口咽部正常菌群紊乱和细菌耐药,糖皮质激素和免疫抑制剂的应用,使患者免疫力下降,促进感染的发生。有创性治疗尤其是气管插管、气管切开和机械通气的应用,使气道失去自净能力,增加了真菌定植和感染的机会。因此肺部真菌感染常继发于免疫功能低下、患有基础疾病或有其他危险因素者。国外报道深部真菌病多见于血液病、糖尿病、恶性肿瘤、肾脏疾病、艾滋病和器官移植的患者[13]。国内钱小顺等[14]报道的127例肺部真菌感染中95%的患者有基础疾病,其中以慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、系统性红斑狼疮、白血病和慢性肾病多见。高德伟等[15]报道38例肺部真菌感染,其中恶性肿瘤占35.9%。本研究57例患者合并基础疾病或高危因素者达45例(78.94%),以结构性肺病、恶性肿瘤者、严重创伤或大手术后7例、肺结核、糖尿病多见。其中15例(26.31%)患者合并两种以上疾病或高危因素,12例无基础疾病(21.05%)。

肺真菌病的临床表现可有咳嗽、咳痰、咯血、发热、胸痛、呼吸困难等,均无特异性,对诊断帮助不大。本研究显示肺曲菌病组患者咯血的发生率高于肺念珠菌病组,肺曲菌病组干、湿啰音发生率低于肺念珠菌病组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),可为鉴别诊断提供思路。实验室检查是诊断肺真菌病的重要方法,如从组织病理活检标本中找到真菌即可确诊,或血液、脑脊液、胸腔积液、支气管肺泡灌洗液涂片或培养发现致病性真菌也可确诊,但痰培养对真菌的诊断作用有限,因为正常人体内有条件致病性真菌存在,所以本试验在痰标本及血标本镜检或培养出同一种真菌时方可作出诊断。

胸部CT对肺真菌病的诊断、治疗方案的选择、疗效的判断有重要的指导意义。尤其是拟诊病例,可通过肺部CT扫描分析肺部病灶的部位、形态,指导临床是否

需要行经验性治疗。并通过评价病灶的影像学表现,推测致病菌的类型,指导药物选择。肺真菌病的CT表现与病理改变密切相关,真菌侵入肺内可引起肺组织的过敏、炎性浸润、坏死、脓肿,继之出现炎性肉芽肿、空洞、钙化和纤维化。因此,肺真菌感染的共同CT表现为易形成空洞,团块、结节、渗出等多种病灶并存。

曲霉菌侵袭肺组织内引起侵袭性曲霉菌肺炎,早期为渗出,晚期周围坏死组织溶解并被白细胞溶解吸收,进而中心坏死形成空洞,在此基础上可形成曲菌球。随着病程的延续,或是治疗后病灶吸收,形成肉芽肿性炎。CT表现为散在斑片状高密度影、小结节影、肿块及空洞、曲菌球。典型曲菌球继发于空洞或空腔内,CT表现有特征性。本研究中曲霉菌感染22例,6例(27.27%)表现为团块,6例(27.27%)表现为结节,4例(18.18%)表现为磨玻璃样浸润影,11例(50%)出现多发空洞,其中4例(18.18%)出现洞内球征,为典型曲菌球的CT表现;6例(27.27%)空洞内壁结节状突起,与空洞形成新月形低密度影,虽不具备典型曲菌球CT表现,但也可侵袭性曲菌肺炎较有特征性CT表现。

念珠菌引起的肺部病理改变大致有支气管炎,大面积肺泡腔渗出、实变,大量上皮细胞增生、炎性细胞浸润。3种病理改变可同时存在。CT表现主要为(1)两肺散在斑片状磨玻璃样浸润影;(2)肺段或肺叶的实变;(3)多发结节状高密度影。斑片影与小结节影可同时存在,病灶较少形成肿块。本研究念珠菌感染12例,9例(75.0%)表现为多发斑片状磨玻璃样浸润影,其中1例合并结节(8.33%),1例为单发结节(8.33%),1例出现空洞(8.33%),2例表现为实变(16.67%),符合其病理改变。本研究显示肺曲菌病组空洞形成率(50%)高于肺念珠菌病组(8.33%),肺曲菌病组磨玻璃样浸润影发生率(18.18%)明显低于肺念珠菌病组(75.0%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

肺真菌病的治疗可分为手术切除和抗真菌药物治疗2种。抗真菌治疗药物的选择与疗程应根据真菌种类、病情严重程度、患者肝肾功能、药物不良反应选择。严重感染的患者可以考虑联合用药。疗程取决于真菌种类、宿主危险因素有无消除以及治疗反应等。如曲菌、隐球菌感染致肺脓肿、空洞时或造成大咯血、内科治疗无效或肺部肿块与肿瘤不能鉴别时应考虑手术治疗。肺真菌病除抗真菌治疗外,尚应积极治疗基础疾病,消除危险因素,增强免疫功能。

美国感染病学会2009年美国感染病学会念珠菌病治疗指南[16]关于侵袭

性肺念珠菌感染经验性治疗分为两大类：对于非粒细胞减少者者，首选氟康唑或棘白菌素类，两性霉素B或其脂质体作为备选。对于粒细胞减少患者，经验性治疗应选用可同时覆盖霉菌和酵母菌的药物，包括两性霉素B 脂质复合体、卡泊芬净或伏立康唑。氟康唑和伊曲康唑可作为备选治疗，还可选用两性霉素B，但毒性较大。

2008 年美国感染病学会曲霉菌病治疗的临床实践指南[17]推荐伏立康唑为绝大多数侵袭性曲霉菌感染患者的初始治疗药物, 补充性治疗药物则包括两性霉素脂质剂型、泊沙康唑、伊曲康唑、卡泊芬净或米卡芬净；伏立康唑对儿童患者有良好的效力和安全性[18]。临床研究显示，伊曲康唑序贯治疗，方案安全、耐受性好，治疗侵袭性肺曲菌病效果较肯定[19]。

本研究57例肺真菌病患者中，23例采用手术切除病灶（40.35%），34例曾采用抗真菌药物治疗（59.65%），其中氟康唑治疗18例（31.58%），伊曲康唑治疗16例（28.07%）。痊愈28例（49.12%），好转19例（33.33%），无效2例（3.51%），恶化4例（7.02%），死亡4例（7.02%）。本研究肺真菌病痊愈及好转率为82.45%，较国内余文聘等2006年报道66.7%高[20]，与罗百灵等2009年报道83.33%[21]相符，考虑由于与2006年研究依据的入选标准不同，本研究入选病例中多为能耐受手术及穿刺获取病理标本的病人，一般状况好，手术治疗人数较多，故痊愈及好转率高。

## 结 论

1. 肺真菌病病原体以曲霉菌最常见（38.60%），其次为念珠菌（21.06%）。
2. 肺曲菌病组合并基础疾病率为81.82%，肺念珠菌病组为83.33%，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。
3. 肺曲菌病组患者咯血的发生率（59.09%）高于肺念珠菌病组（16.67%），差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其他症状无统计学差异。肺曲菌病组干啰音发生率（13.64%）低于肺念珠菌病组（58.33%），差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肺曲菌病组的湿啰音发生率（22.73%）低于肺念珠菌病组（83.33%），差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其他体征无统计学差异。
4. 肺曲菌病组（50%）空洞形成率高于肺念珠菌病组（8.33%），差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肺曲菌病组磨玻璃样浸润影发生率（18.18%）明显低于肺念珠菌病组（75.0%），差异有统计学意义( $P<0.05$ )，其余影像学表现无统计学差异。
5. 外科治疗和抗真菌药物治疗有较好的疗效，肺真菌病痊愈及好转率为82.45%。肺曲菌病组痊愈及好转率90.90%，肺念珠菌病组为66.67%，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 参考文献

- [1] Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 1138-1147.
- [2] 杜斌, 张海涛, 陈德昌, 等. 3447 例尸检病例的深部真菌感染分析. *中华医学杂志*, 1996, 76: 352-354.
- [3] 刘惠媛, 石裕明. 12例SARS患者死亡危险因素分析. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 526-528.
- [4] 刘正印, 盛瑞媛, 李旭丽, 等. 院内真菌感染149 例分析. *中华医学杂志*, 2003, 83: 399-402.
- [5] Shehon BK Opportunistic fungal infections in the critically ill. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2000, 12: 323-340.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J], *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30 (11) :821-834.
- [7] 祁卉卉, 金先桥, 侵袭性肺部真菌感染诊断进展, *临床内科杂志*. 2008, 25(4) :229-231.
- [8] 赵蓓蕾, 施毅, 桑红主编, 现代肺部真菌病学, 北京:人民军医出版社, 2004:20.
- [9] 陈文彬, 深部真菌感染病原学诊断概述, *中国实用内科杂志* [J]. 2002, 22, (1):5-6.
- [10] Shawn AM, Ronald NJ, Thomas RF. International Surveillance of *Candida* spp and *Aspergillus* spp: report from the SENTRYAnti2 microbial Surveillance Program (2003) [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 1782-1787.
- [11] Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, et al. Pulmonary fungal infection: Emphasis on Microbiological Spectra, Patient Outcome, and Prognostic Factors. *Chest*, 2001, 120: 177-184.
- [12] 王镇山. 侵袭性肺真菌病的病原学及其流行趋势. *临床内科杂志*. 2008, 25(4) :224-229.

- [13] 叶枫, 钟淑卿, 陈荣昌, 肺部真菌病的诊治进展 [J], 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2 (4) : 249-251.
- [14] 钱小顺, 朱元钰, 许文兵等, 127例肺部真菌感染的临床分析[J], 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7):417-419.
- [15] 高德伟, 张晓军, 曾木兰, 等, 老年人肺部真菌感染38例尸解分析 [J], 中华老年医学杂志, 1999, 18(5):296-299.
- [16] 蔡绍曦, 卢健聪 2009 年美国感染病学会念珠菌病治疗指南要点解读[J]实用医学杂志, 2009 , 25(16):2605-2607.
- [17] Thomas JW, Elias JA, David WD, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46:327-360.
- [18] Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis, and other invasive fungal infections in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21:240-248.
- [19] Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS[J], Clin Infect Dis, 2001, 33(8):e83-90.
- [20] 余文聘, 洪文郁, 侯少芝等, 肺部真菌感染102例临床分析, 中国综合临2006, 22 (4) : 312-314.
- [21] 罗百灵, 张乐蒙, 胡成平等, 肺真菌病54例临床与病原学分析, 中国感染与化疗杂志[J], 2009, 9(4) : 289-292.

综述

肺真菌病诊治进展

撰写 邵杨

审校 姜淑娟教授

肺真菌病是真菌引起的肺部疾病，主要指肺、支气管的真菌性炎症或相关病变，也包括过敏性疾患，如变应性支气管肺曲菌病（ABPA）。广义地讲包括胸膜甚至纵隔。虽然它常与肺部真菌感染混用，但感染包括隐匿性感染，故不同于发病，作为疾病状态，肺真菌病较肺部真菌感染定义更严格。真菌性肺炎或支气管炎是指真菌感染引起肺、支气管以炎症为主的疾病，是肺部真菌病的一种类型，不完全等同于肺真菌病。侵袭性肺真菌病（invasion pulmonary mycosis）指真菌直接侵犯（非寄生、过敏或毒素中毒）肺或支气管引起的急慢性组织病理损害所导致的疾病。

真菌分为致病性真菌和条件致病性真菌。致病性真菌属原发性病原菌，常导致原发性外源性真菌感染，可侵袭免疫正常宿主，免疫缺陷者易致全身播散。病原性真菌主要包括组织胞浆菌、球孢子菌、副球孢子菌、皮炎芽生菌、足癣菌和孢子丝菌等。条件致病性真菌又称机会性真菌，包括念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、毛霉、青霉属、根霉属、犁头霉属、镰刀霉、肺孢子菌等。这类真菌多为腐生菌或植物致病菌，病原性弱，但在宿主存在易患因素时，会导致深部真菌感染，临床上也可见无明确宿主因素的病例。肺孢子菌原划为原虫，由于棘白霉素类药物对肺孢子菌感染有治疗作用，现已划为真菌。

1. 真菌分类

主要致病性下呼吸道真菌分类如下。（表1）[1]

菌类	菌属	代表菌种
酵母菌	念珠菌	白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、葡萄牙念珠菌、季也蒙念珠菌
	非念珠菌	隐球菌属：新生隐球菌
		毛孢子菌属：白吉利毛孢子菌、头形毛孢子菌
	酵母属：酿酒酵母菌	

霉菌	曲霉	烟曲霉、黄曲霉、上曲霉、构巢曲霉、白曲霉		
	非曲霉	接合菌: 毛霉、根霉、根毛霉、犁头霉、小克银汉霉		
		暗色孢霉属: 外瓶霉、德氏霉、链格孢霉、离蠕孢霉、凸脐孢霉		
		青霉属: 马内非青霉、橘青霉、产黄青霉、扩展青霉、斜卧青霉、软毛青霉		
		镰刀霉属: 串珠镰刀霉、多有赛多孢霉		
		赛多孢霉属: 尖端赛多孢霉、多有赛多孢霉		
		链格孢霉属: 交链孢霉		
		拟青霉菌属: 拟青霉		
		双相型	球孢子菌	粗球孢子菌、灰酪球孢子菌
		真菌		
	副球孢子菌	副球孢子菌		
	组织胞浆菌	组织胞浆菌		
	孢子丝菌	申克孢子丝菌		
	芽生菌	皮炎芽生菌		
	地霉菌	白色地霉菌		
类真菌		肺孢子菌、奴卡菌、放线菌、葡萄状菌		

## 2. 肺部真菌感染的病原学

以前认为念珠菌属是肺部真菌感染最常见的病原菌, 其中白色念珠菌感染最常见; 从20世纪90年代初开始, 侵袭性肺真菌病的病原学构成正在发生改变, 即非白色念珠菌感染(其他念珠菌及曲霉菌属感染)逐渐增多。目前国外报道曲霉菌已成为肺部真菌感染的第1位致病病原菌, 其中烟曲霉菌是引起感染的最常见的曲霉菌。2003年SENTRY抗微生物监测项目数据中, 烟曲霉菌占曲霉菌属感染的71.2%[2]。美国对1988~1997年确诊的140例肺部真菌感染进行分析, 最常见的病原菌依次为曲霉菌(57%)、隐球菌(21%)和念珠菌(14%)[3]。杜斌等报道北京协和医院1953至1993年3447例尸检结果, 其中共有85例存在深部真菌感染, 肺部真菌感染占70%(60/85), 其中霉菌(毛霉菌+曲霉菌)占85%, 类酵母菌(念珠菌+隐球菌)占15%[4]。

念珠菌为肺真菌感染的第2位致病菌。其中仍以白色念珠菌为主,但是近些年来,白色念珠菌感染的比例正在逐年下降,白色念珠菌以外的念珠菌尤其是近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌的流行正在增加。2003年SENTRY抗微生物监测项目的数据显示,在2003年北美洲、欧洲和拉丁美洲的1397例假丝酵母属菌感染中:白色念珠菌(48.7%)、近平滑念珠菌(17.3%)、光滑念珠菌(17.2%)、热带念珠菌(10.9%)、克柔念珠菌(1.9%)和其他念珠菌(5.2%);其中白色念珠菌在北美洲、欧洲和拉丁美洲的发生率最高,分别为51.5%、47.8%、36.5%。在我国台湾,2003年多中心抗微生物药物耐药性监测分离出的391株念珠菌属菌株中,白色念珠菌207株、热带念珠菌67株、光滑念珠菌59株、近平滑念珠菌41株、葡萄牙念珠菌11株、克柔念珠菌和高里念珠菌各3株。Shawn等对比了1997-1999年的SENTRY抗微生物监测项目数据及2001年ARTEMIS全球抗真菌监测项目数据,得出:各地区白色念珠菌的流行比例正在逐渐减少;白色念珠菌以外的念珠菌属尤其是近平滑念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌的流行正在增加。[2]

近年来,隐球菌病的发病率逐渐增高,免疫功能正常和受损的宿主均可感染。免疫功能正常宿主的肺隐球菌病的年发病率约为0.4/10万至0.9/10万,免疫功能损害者,尤其是HIV感染者年发病率约为6%~10%。美国的资料显示,1988至1997年140例肺部真菌感染患者中最常见的病原菌依次为曲霉(57%)、隐球菌(21%)和念珠菌(14%)。北京协和医院依据痰、血、支气管肺泡灌洗液和肺部组织学检查调查了1986~1998年肺部真菌感染的病原谱,肺隐球菌感染的发病率为0.78%,继念珠菌(79.5%)、曲霉(11.8%)、毛霉(3.9%)、青霉(3.9%)之后列第5位。[5]

### 3. 肺真菌病的危险因素

侵袭性肺真菌病的主要危险因素主要包括:

(1) 肺部基础疾病。肺部真菌感染多为患有慢性支气管炎、慢性阻塞性疾病等疾病的年龄>60岁的老年患者;主要由于患者的呼吸道防御屏障受损,呼吸功能不全,免疫功能低下,真菌易于在呼吸道黏膜定植造成。

(2) 肿瘤。肿瘤为消耗性疾病,肿瘤细胞比正常细胞夺取更多人体的营养,特别是使用化疗药物,会抑制骨髓造血功能,使血中白细胞数下降,削弱了机体单核吞

噬系统的防御功能,加之住院期间频繁的侵入性操作破坏了机体免疫屏障,较易发生医院内肺部真菌感染。

(3) 外科疾病、手术及烧伤。许多外科手术易引发真菌感染,手术真菌感染的发生也与手术种类等因素有关。

(4) 重症监护病房(ICU)。有报道ICU患者深部真菌感染的发生率为23.96%,真菌感染部位以呼吸道多见。绝大多数为条件致病菌感染,且94.00%[6]的由念珠菌属感染引起的菌血症患者曾接受过广谱抗菌药物治疗。

(5) 其他因素:血液病及骨髓移植、实质器官移植、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、长期住院和完全依赖输入营养维持生命的患者也是导致真菌感染的危险因素。

#### 4. 真菌感染途径及发病机制

肺部真菌感染途径可有以下三种:1. 外源性感染:人体内平时不存在这类真菌,通过吸入含有真菌孢子的粉尘而致病,大多数真菌经此途径导致肺部真菌感染。2. 内源性感染:这类真菌平时定植在正常人口腔和上呼吸道,当机体抵抗力下降时侵入肺部引起感染,如白色念珠菌、放线菌等。3. 继发性感染:体内其他部位的真菌经血行或淋巴系统播散至肺,或邻近脏器的真菌感染蔓延到肺所致。

真菌可通过以下机制造导致肺真菌病。

①破坏宿主组织细胞。真菌侵入支气管、肺组织后,在组织中或在支气管腔、肺部空洞、囊腔中繁殖,造成人体组织直接或间接破坏,快速生长的真菌可缠绕成团状物阻塞支气管导致继发感染。

②过敏反应。真菌菌体抗原和代谢产物可引起人体的过敏性疾病,并且其发病率有所增加。其中比较典型的是念珠菌性支气管哮喘、变应性支气管肺曲菌病。

③产生破坏机体组织细胞的物质。组织胞浆菌、新型隐球菌等真菌的细胞壁成分中含有内毒素样的活性物质,破坏组织细胞。白色念珠菌可分泌磷脂酶A和溶血卵磷脂,切断人体上皮细胞膜使真菌易于侵入细胞。溶血卵磷脂则有保护细菌本身的作用。烟曲霉能产生一种蛋白质分解酶。

④真菌毒素。至今已知的真菌毒素有百余种,对人体的作用机制是多元的。有些毒素可引起急性中毒症状,还有十几种真菌毒素经动物实验证明有致癌作用。纯绿青霉素和黄曲霉素可能与肺癌发生有关。

## 5. 肺部真菌感染的常见临床表现

肺部真菌病感染可急性、亚急性、慢性起病，症状、体征常无特异性。

肺部真菌病可有以下临床表现：

(1) 隐匿性感染：病原性真菌导致的原发性肺部感染呈隐匿性，有自愈倾向。胸部X线检查可正常或有肺部钙化灶、纤维化病灶，真菌抗原血清学检查可为阳性。

(2) 流感样症状：常见于真菌感染的急性期，多在一周左右自行缓解，表现为发热、畏寒、寒战、流涕、咳嗽、咽喉痛、胸痛、头痛、关节痛、肌痛、食欲减退等，可伴有关节痛-结节红斑-多形性红斑综合征。胸片常无明显异常。

### (3) 肺部表现

①肺炎或支气管炎是肺部真菌感染最常见的表现。患者可有发热、咳嗽、咳白粘痰或黄脓痰，肺部听诊可闻及湿啰音。外周血白细胞常增高或中性粒细胞分类增高。胸片可表现为支气管肺炎、大叶性肺炎或仅有肺纹理模糊、增粗，下叶多见。可伴有少至中量胸腔积液。

②肺脓肿和脓胸。放线菌病易形成肺脓肿及脓胸，多急性起病，伴有高热、寒战、咳嗽、咳黏液脓性痰，痰中带血或咯血，可带臭味，可有贫血。易在胸壁上形成窦道。

③肺结核样表现。组织胞浆菌等病原菌的临床表现有时类似肺结核，可有干咳、咯血、胸痛等呼吸道症状及午后低热、盗汗、食欲减退、消瘦等结核中毒症状。可有颈部及纵膈淋巴结肿大，肺部可形成钙化、纤维灶或空洞。

④过敏性疾病。多种真菌如念珠菌、曲霉菌等可导致支气管哮喘发作，引起过敏性肺炎、嗜酸性粒细胞肺炎等疾病。组织胞浆菌可引起IV型变态反应，产生关节痛-结节红斑-多形红斑综合征。

⑤肿瘤样表现。肺真菌病可形成弥漫性结节影，伴或不伴肺门、纵膈淋巴结肿大，易误诊为淋巴瘤、转移性肺癌。也可形成孤立性肺部球形病灶。如肺组织胞浆菌瘤、隐球菌瘤酷似周围型肺癌，皮炎芽生菌病破坏椎骨及肋骨，类似癌性骨质破坏。

⑥肺栓塞和肺梗死。嗜血管的毛霉，易侵犯血管，肺部感染时常导致肺栓塞甚至肺梗死。

⑦ 其他肺部表现。组织胞浆菌病可表现为双侧肺门及纵膈淋巴结肿大，伴或不伴肺部病变，颇似结节病。真菌也可引起弥漫性间质性病变。

⑧ 其他器官、系统表现和基础疾病的表现。肺真菌病常有其他器官、系统受累的临床表现。如组织胞浆菌、马尔尼菲青霉菌常侵犯淋巴结、肝、脾和骨髓，隐球菌病易累及中枢神经系统。

条件致病性真菌肺部感染者多数有基础疾病，如肺结核、COPD、肿瘤、糖尿病、肾功能不全等，因而具有相应的临床表现[7]。

## 6. 病原学检查

痰、支气管肺泡灌洗液镜检及培养，肺组织活检是诊断肺真菌感染的主要方法，也可选择血、胸水等非呼吸道标本用于本病诊断。

### 1. 痰液镜检及培养

(1) 咳痰和咽拭子取痰：为使痰液能真实反映支气管和肺泡的感染情况，在采集标本时必须减少混入唾液及鼻咽分泌物。在收集标本前，首先让病人用生理盐水漱口，最好再用3%过氧化氢漱口一次，以除去口腔内的大量杂菌，再让患者用力咳出气管深处的痰液1-2口，盛于洁净的容器内立即送检。对咳痰困难或无痰、少痰者，可通过咽拭子取痰，也可用雾化吸入诱导痰的方法。

### (2) 环甲膜穿刺吸痰

病人咳出的痰液易受口、咽部的污染，环甲膜穿刺吸痰作病原体培养，不受口、咽部病原体的污染，可较准确的反映呼吸道及肺部感染的病原菌。此法简便实用，阳性率高，但有轻微创伤性，主要并发症包括皮下气肿、气管内出血等，但发生率不高。有严重心血管疾病、出血倾向者禁用。

### (3) 经纤支镜采集痰液标本

经双套导管使用防污染标本刷收集肺深部细支气管分泌物，可避免常规支气管镜下杂菌污染。防污染标本刷取应深入，且多方向旋转及上下移动。但对低氧血症明显者有诱发或加重呼吸衰竭的危险。

### (4) 支气管肺泡灌洗术采集痰液标本

支气管肺泡灌洗术是一种诊断下呼吸道机会性感染的敏感方法，特别在伴有免疫缺陷和免疫损伤时值得选用。并发症罕见，偶可致呼吸功能降低、肺炎、咯血、气胸、呼吸衰竭等。

直接涂片镜检由于能够直接观察到真菌的组织内形态和其活动性,易于确定念珠菌感染,操作简便,符合作为一个医院感染深部真菌病快速诊断的要求。取材次数增多和每次取材涂片张数的增加检出率可显著提高。需注意:①正确地采集标本,根据可能发生感染部位的解剖特点取材,避免污染。②临床医师应多次取材送检,不能因1次取材检测阴性而排除诊断;③涂片应取标本中异常部位,液体标本离心后取沉渣涂片;④镜检时应行多张涂片全片扫描式观察。使用直接涂片镜检诊断深部真菌病时应注意:①对检出结果需密切结合临床进行分析。阳性结果应进一步作培养分离菌种,而阴性结果需进一步用培养、病理检查或分子生物学技术等诊断方法;②对下呼吸道的标本检查的结果应警惕定植菌,多次培养证实为同一菌种方有意义。③对镜检阳性结果要排除污染,注意重复检查;

真菌培养目的是从临床标本中分离真菌,以确定是否为真菌感染,特别是在直接镜检为阴性时。培养时可对真菌的镜下结构、形态、生理生化特点进行研究,指导临床治疗。致病性真菌培养阳性即可确诊。条件致病菌阳性,若标本来源于无菌的密闭体腔或组织,则为病原菌,若来自痰等有菌标本,只有多次从同一部位分离出同一种真菌,且菌落数量较多时才认为是病原菌。

## 7. 组织病理学

组织病理学检查是诊断肺真菌病的主要方法之一,根据病变组织中所见真菌的形态、染色和组织反应等可作出真菌病的诊断。组织病理学检测可初步鉴定真菌的种属,判断病变程度和性质。其主要缺陷有:1.真菌病在病理形态上并无具有确诊意义的特异性表现。2.有些真菌在组织中形态相似,不易区分。3.常规染色对多数真菌显色不良,需做特殊染色,数量过少时即使用特殊染色也难以发现,易漏诊。

组织标本可通过以下方式取得

(1) 经皮肺穿刺:经皮肺穿刺抽吸肺组织,诊断阳性率达60%-80%,但此检查为一项创伤性检查,有3%-8%并发出血,3%-17%病人并发气胸[7]。一般仅限于胸膜下局限性浸润的免疫损害病人,用其他方法无法诊断,无出血倾向、心肺功能不全的难治性肺部感染或肺部周围型结节病灶的病人。组织标本1份供病理切片,另1份直接镜检、培养分离病原菌。在组织中分离出的任何真菌都具有病理意义。

(2) 胸腔穿刺、胸膜活检。肺部感染合并有胸腔积液者，可做胸腔穿刺，进行胸水镜检及培养以鉴定其特异性病原菌，常有助于明确病原学诊断。如胸腔积液仍未找出或培养出病原菌，必要时可行胸膜活检，明确诊断。肺大疱、肺动脉高压、脓胸或穿刺皮肤有感染者、有出血倾向、严重肺功能不全者不宜做胸膜活检。并发症有：出血、气胸、胸膜反应等。

(3) 开放性肺活检。诊断阳性率为 60%-90%[7]，易控制肺部出血，较少产生气胸等。缺点包括需全身麻醉、创伤较大、准备时间较长，需放置引流管等，目前较少应用。

(4) 尸检。死原因不明的肺部感染病人，死后行尸体解剖取肺组织作病原学检查，可明确感染病原体，从而作出回顾性诊断。

侵入肺组织的真菌可表现为孢子、颗粒菌丝、或真菌球等形态。组织胞浆菌和酵母菌等在组织中都表现为孢子。放线菌、镰刀菌表现为颗粒。念珠菌常兼具菌丝和孢子。曲霉菌常表现为曲菌球。对怀疑有真菌病的病理标本，GSM 和 PAS 法较常用。GSM 法染色效果好，对各种真菌均适用。真菌壁染成黑色，轮廓非常清晰，反差强烈，切片可长期保存不褪色。缺点是：1. 染色过程复杂、费时，染色液不能长期保存，2. 背景不好辨认，但若用 HE 复染则组织结构可显示清楚，对反差影响也不大。PAS 染色快捷、简便，染色效果好，真菌壁中含有多糖物质，所以各种真菌能与过碘酸起红色反应。PAS 法可将真菌壁染成深红，核呈蓝色，胞质浅红色，能显示真菌的细微结构。其缺点是：1. 反差不够强，照片不易长期保存，2. 不仅是真菌，组织中的各种糖类也可染色。有可能将组织中着色的糖类颗粒与真菌混淆。染色前宜用淀粉酶消化切片中的其他糖类颗粒，真菌壁中的 B 链多糖不被淀粉酶消化。墨汁染色多用于诊断新型隐球菌，胸水及制成匀浆的肺组织标本均可采用此种染色方法。

肺真菌病的病理改变有以下几种：

(1) 化脓性炎症。化脓性炎症在肺真菌病中很常见，尤其是念珠菌、毛霉、芽生菌、放线菌、球孢子菌、孢子丝菌等感染时。坏死的中性粒细胞可释放蛋白溶解酶使组织液化坏死，形成脓肿，主要见于镰刀霉病、马尔尼菲青霉病，念珠菌可形成微脓肿。组织胞浆菌和新型隐球菌很少引起化脓性炎症。

(2) 非化脓性炎症。新型隐球菌荚膜物质可抑制中性粒细胞渗出，在疾病早期

表现为以淋巴细胞、单核细胞及浆细胞浸润为主的非化脓性炎症,常呈慢性经过。

(3)无炎症反应。少数真菌如新型隐球菌感染可无炎症反应。另外免疫功能极度衰弱者感染时,真菌能在组织内大量繁殖,而机体却无炎症反应。

(4)血管炎。表现为病变部位小血管内皮细胞肿胀、管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞,可形成菌栓或血栓。毛霉菌因具有嗜血管特性,菌栓或血栓较常见。曲霉菌常引起血管炎。

(5)凝固性坏死。因循环障碍所致。坏死区细胞核轮廓消失,蛋白质凝固,常伴有炎性渗出而与周围组织分界不清。曲霉菌、白色念珠菌常有凝固性坏死。

(6)肉芽肿性病变。真菌体积较大,不易被清除,能在体内繁殖,而且真菌细胞膜和细胞壁中含有多种抗原物质,可对机体造成持续刺激,使炎症部位的巨噬细胞转变为上皮样细胞或融合成多核巨细胞,形成肉芽肿性病变。大体上可将肉芽肿分为以下七种:

①脓性肉芽肿:化脓性假结核或化脓性结核结节,是真菌病最常见且较有特征性的一种组织反应,常见于曲霉菌等。

②结核样肉芽肿。与结核病形成的结核性肉芽肿相似,见于球孢子菌病、组织胞浆菌病等。

③巨噬细胞性肉芽肿。病灶中巨噬细胞聚集成小结节状,免疫力尚强者可见多核巨细胞。巨噬细胞胞浆中有大量真菌,真菌特殊染色可见真菌聚集成葡萄状或桑葚状。常见于马尔尼菲青霉病、组织胞浆菌病等。

④纤维干酪性肉芽肿。以坏死组织为主,形成境界清楚地纤维包裹的干酪性病变,大小不等,质脆,多为数厘米,呈多发性或孤立性。组织胞浆菌、肺部隐球菌病多见。

⑤肉瘤样肉芽肿。较少见,外带以淋巴细胞为主,无干酪样坏死,内带以上皮样细胞为主,也可见多核巨细胞和巨噬细胞。组织胞浆菌等偶见。

⑥嗜酸性肉芽肿。病变早期以中性粒细胞浸润为主,晚期则可呈结核样改变。病变中有大量的组织细胞和嗜酸性粒细胞浸润。周围可有少量中性粒细胞浸润。见于蛙粪霉感染者。

⑦异物性肉芽肿。真菌在人体中作为一种异物而导致组织细胞、异物巨细胞、淋巴细胞、浆细胞等浸润,形成小结节状,有肉芽组织和纤维化形成。可见于新

型隐球菌病等。[7]

## 8. PCR 及相关技术的应用

PCR 技术是目前真菌感染诊断中的热点。一般首先采用真菌通用引物对待检标本进行扩增,然后再采用种属特异性引物对扩增产物进行二次扩增。这一新技术的应用可缩短诊断时间,提高阳性率。目前已对大多数临床常见的致病真菌的 rDNA 基因进行了测序分析,设计了种特异性引物,并应用于实验室鉴定。目前正在尝试直接应用于临床标本的检测[8]。

主要包括以下几种:①巢式PCR技术。hao等[9]采用巢氏PCR,成功鉴定烟曲霉种,可检出10~100 ag的烟曲霉DNA。②PCR限制性片段长度多态性分析(restriction fragment length polymorphism. RFLP)技术。孔祥明等[10]利用限制性内切酶HaeIII对PCR产物进行酶切分析鉴定,表明PCR-RFIP可以简单、快速鉴定申克孢子丝菌③随机引物扩增DNA多态性技术。存巍等[11]运用随机扩增DNA多态性技术对马尔尼菲青霉进行DNA指纹分析结果显示菌株DNA指纹图谱呈多态性提示马尔尼菲青霉基因差异可能与致病力相关。④PCR结合基因扫描分析技术。王英等[12]采用ITS通用引物及菌悬液PCR检测法,结合基因扫描分析技术可准确、特异、快速、敏感地检测并鉴定出22种深部真菌病致病菌种,整个检定过程仅需6h。⑤实时荧光定量PCR, Pryce等[13]在2003年的研究中为实时荧光定量PCR检测全血中曲霉菌提出了标准化方法,敏感度可达10fg。

## 9. 血清学诊断:

为提高诊断的阳性率,近年来真菌抗原检测受到极大的关注,主要是(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖和曲霉半乳甘露聚糖抗原检测的应用,并已成为真菌感染的诊断标准之一。

G试验检测的是真菌的细胞壁成分(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖,人体吞噬细胞吞噬真菌后,能持续释放该物质,使血液、体液中含量增高(浅部真菌感染无类似现象)。适用于除接合菌、隐球菌和外的所有深部真菌感染的早期诊断,尤其是曲霉菌和念珠菌,但不能确定菌种。可用于支气管肺灌洗液、血液、脑脊液的检测,血浆(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖浓度随感染期的延长而逐渐增高,特异性、敏感性、阳性预测值和阴性预测值分别为100%、80%、100%和55.6%[14]。二次以上检测阳性时特异性增高。但值得注意的是,以下情况可出现假阳性:(1)用纤维素膜进行

血透,标本暴露于纱布或其他含有葡聚糖的材料;(2)链球菌血症;(3)静脉输注白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子或血液制品;(4)操作者处理标本时存在污染。另外,外科手术后早期、多糖类抗癌药物、使用放化疗造成粘膜损伤使食物中的葡聚糖或定植的念珠菌经胃肠道进入血液等也可能造成假阳性。

GM 试验检测的是半乳甘露聚糖,主要适于曲霉菌感染的早期诊断。对判断病情、评估治疗反应有所帮助。与新型隐球菌有交叉反应,可用于支气管肺灌洗液、血液、脑脊液的检测。发病 5~8 天开始增高,在粒细胞缺乏、恶性血液病患者有较高的特异性与敏感性,连续两次以上阳性可提高特异性。曲霉菌特有的细胞壁多糖成分是  $\beta$  (1-5) 呋喃半乳糖残基,菌丝生长时,半乳甘露聚糖从薄弱的菌丝顶端释放,是最早释放的抗原。GM 释放量与菌量成正比,可以反映感染程度。连续检测 GM 可作为疗效的监测。在造血干细胞移植患者中的诊断敏感性高。值得注意的是,以下情况可出现假阳性:(1)使用使用半合成青霉素尤其是哌拉西林/他唑巴坦;(2)血液透析;(3)新生儿和儿童;(4)异体骨髓移植者;(5)自身免疫性肝炎等;(6)食用可能含有 GM 的牛奶等高蛋白食物和污染的大米等(7)菌血症者。以下情况可出现假阴性:(1)释放入血循环中的曲霉 GM(包括甘露聚糖)并不持续存在而是会很快清除;(2)非粒细胞缺乏的患者(3)以前使用了抗真菌药物;(4)病情不严重; [15-16]。

## 10. 肺部真菌病的影像学表现

(1)念珠菌:影像学表现无特异性,通常在两肺形成多灶性片状阴影,可累及的多个肺叶、肺段,呈广泛的磨玻璃改变,并肺纹理的增粗,可见支气管充气征,边缘常较模糊且不呈肺段性分布。少数表现为肺内结节阴影。肺门淋巴结肿大和空洞较少见,部分患者有胸腔积液。

### (2)曲霉菌:

①非侵袭性和轻度侵袭性曲霉病特征性表现为肿块伴有新月形空洞,肺部浸润少见,肺尖广泛性胸膜增厚伴邻近肺部空洞形成。

### ②侵袭性曲霉病:

IPA 是曲霉菌侵袭并破坏肺小血管、支气管而引起的出血性肺梗死,在发病早期的 1~2 周内,CT 表现有特征性的晕征和楔形实变影、结节影。晕征在 CT 图像上表现为围绕结节周围的略低于结节密度又高于肺实质密度的环行带状区,不

典型时表现为结节边缘模糊毛糙。据文献报道[17-20], 结节+ 晕征是 IPA 特征性的早期 CT 表现, 见于 40%~ 69%[18, 19]的早期病例;偶可见于念珠菌病、巨细胞病毒肺炎、毛霉菌感染和肺转移瘤。在免疫机能低下患者,可强烈提示 IPA 的诊断。楔形实变影表现为以胸膜面为基底的节段性实变影,边缘模糊,与肺梗死相似。国外文献报道,楔形实变影也是 IPA 早期较特征性的改变,而且其出现率达 80%[21],也见于毛霉菌病、细菌性肺炎或肺出血等血管受损的疾病。楔形实变影可单独出现,也可合并结节影、晕征。IPA 早期尚可表现为片状、小斑片状磨玻璃样致密影,这是 IPA 气道播散的表现,但 CT 表现无特异性,而与病毒性肺炎、支气管肺炎等表现类似。IPA 早期的特征性的 CT 表现楔形实变影、“有晕征的结节”影,见于大多数患者,有助于早期诊断和及时治疗。

### ③变应性支气管肺曲菌病

最常见的影像学表现是支气管腔内的粘液嵌塞征,称为指套征,也可表现肺大叶实变,少数可表现为空洞,空洞内可形成曲菌球。

(3)隐球菌病:最常见肺内孤立性肿块,其直径 2-10cm,边缘常不光滑,但无明显分叶,多位于肺野外带。肺泡、肺段或非肺段性实变也常见。空洞、肺门及纵膈淋巴结肿大及胸膜腔积液少见。有些肺隐球菌病类似于肺癌的表现,也可表现为弥漫性肺泡实变或弥漫性粟粒样改变。在免疫缺陷患者中,中枢神经系统最常累及,MRI 上可见脑实质内多个小结节影,水肿不明显。

(4)组织胞浆菌:急性期最常见的是单个或多发性、局灶性肺泡浸润,常伴有肺门淋巴结肿大。淋巴结肿大可能是唯一的影像学表现。有些可见肺内多发性结节,亦常伴肺门淋巴结肿大,肺内结节可能分散,大小不等,一般 1-5mm,边缘清楚或模糊。组织胞浆菌瘤型或肉芽肿型,常表现为孤立性肿块,大小从几毫米到 4cm,边缘锐利,分叶不明显,发生中心性钙化。当病灶愈合时可见肺内孤立性或弥漫性钙化影。纵膈淋巴结肿大是最常见的影像学表现,少数可有广泛的纵膈纤维化,可引起纵膈狭窄甚至阻塞,典型影像学表现是上腔静脉缩窄。少数可见气管或右主支气管狭窄甚至阻塞。

## 11. 肺部真菌感染的诊断

在肺真菌病的诊断和治疗方面提倡预防和治疗的系统化和有机结合,即按一般预防、靶向预防、拟诊治疗(经验性治疗)、临床诊断治疗(先发治疗)和确诊治

疗(靶向治疗)的概念将预防和治疗系统化。从临床实际和客观需要出发,建立侵袭性肺真菌病的分级诊断,分别采取相应的治疗措施,既可以避免和减少漏诊,使需要治疗的患者及时得到治疗,同时又可以防止过度诊断和滥用药物。确诊指符合宿主发病危险因素 $\geq 1$ 项、具有侵袭性肺真菌病的临床特征并具有肺组织病理学和(或)一项微生物学证据。治疗应根据相关器官功能对药物的耐受程度、临床病情轻重等综合衡量后选择药物,疗程至少持续达到肺部病灶大部分吸收、空洞闭合。临床诊断:同时符合宿主发病危险因素 $\geq 1$ 项、侵袭性肺真菌病的1项主要临床特征或2项次要临床特征以及1项微生物学检查依据。治疗药物的选择与确诊病例基本相同。拟诊:同时符合宿主发病危险因素第1项、侵袭性肺真菌病的1项主要临床特征或2项次要临床特征。试验性治疗理论上应选择广谱、强效而不良反应少的药物观察治疗反应和避免不良反应,但还应结合其他因素综合考虑。一般应持续5-7d,必要时可延长至10d,若仍不见效,应停止试验性治疗[1]。

## 12. 肺部真菌感染的治疗

抗真菌药物按作用机制分为影响胞质膜和胞质壁两大类。用于深部真菌感染的药物主要为多烯类,三唑类、棘白素类和氟胞嘧啶。多烯类主要有两性霉素B、制霉菌素和曲古霉素。用于深部真菌感染为两性霉素B。

12.1 两性霉素B(amphotericin B, AmB) 20世纪50年代以来成为治疗深部真菌感染的首选药物。通过与真菌细胞膜麦角固醇的结合致真菌死亡,对念珠菌、隐球菌、球孢子菌、青霉菌、组织胞浆菌等都有很强的抗菌活性。主要以原形经肾脏缓慢排泄,肾毒性强。

两性霉素B 胶质分散体(amphotericinB colloidal dispersion, ABCD) 是AmB的异构体,进入体内后主要通过肝脏代谢,肾毒性比AmB低30%-70%。血浆浓度低,分布容积大,半衰期延长。

两性霉素B 脂质体(amphotericinB liposome, AmBisome) 是AmB被整合成单室脂质体的产物。当和真菌细胞接触,脂质降解,AmB被释放并优先和真菌的细胞膜的麦角固醇结合,从而导致真菌崩解。国外文献报道,它的肾毒性和致其他严重副作用要明显偏低,致死率要低于AmB约28%,被证明可以治疗曲霉病、念珠菌病和隐球菌病。

两性霉素B 脂质复合物(amphoterin B lipid complex, ABLC) 是AmB和由

磷酸卵磷脂及磷脂酰甘油构成的双层膜性物质聚合而成。血浆廓清率高，外周组织分布浓度高，因此血浆中的游离药物浓度降低，毒副作用大大降低。ABLC 能够有效治疗动物的全身念珠菌和非念珠菌感染。对于那些两性霉素B治疗失败或者不能耐受两性霉素B 的患者ABLC 仍然有效。

## 12.2 三唑类抗真菌药物

临床最为常用的是氟康唑(fluconazole)。通过干扰真菌的细胞色素P-450合成，从而干扰真菌细胞膜麦角固醇的合成。可以口服和静脉使用。口服生物利用度是90%，血浆半衰期大约是30 h。其中80%是以原型通过尿液排泄。氟康唑分布在机体的各种组织中，而且因为它的亲脂性及与血浆蛋白的结合力均较低，肝毒性罕见。在治疗念珠菌属感染时和两性霉素B 疗效相同，对曲霉菌无效，对光滑念珠菌，克柔念珠菌耐药或者不敏感。

伊曲康唑(itraconazole, ITCZ )是第二代合成三唑类抗真菌药物，对念珠菌属和曲霉菌均有活性，也可用于组织胞浆病、皮炎芽生菌等。ITCZ 除具有抗真菌的活性外，还具有免疫调节功能，可协助巨噬细胞杀死皮炎芽生菌，可有效预防和治疗中性粒细胞减少者全身真菌感染。但因伊曲康唑在体内主要通过肝脏的CYP3A代谢，并对其有强效抑制作用，故可影响多种被CYP3A4 代谢药物的血药浓度，从而发生疗效和不良反应的变化。

伏立康唑(voriconazole)是新的三唑类广谱抗真菌药。对霉菌、念珠菌属、隐球菌属和其他酵母菌均有效，包括对氟康唑耐药的白色念珠菌、光滑念珠菌和克柔念珠菌。生物利用度好。能够有效治疗免疫力低下的侵袭性肺部和脑部曲霉菌感染。2002 年5 月被美国FDA 批准可以作为治疗曲霉菌病的首选药物，以及一些严重的少见的真菌(如镰孢霉菌属和/或足放线病菌属)感染的治疗。

泊沙康唑(posaconazole)也是一种新型的三唑类抗真菌药。在体外泊沙康唑已被证明具有广谱的活性，并且和伊曲康唑及两性霉素B 相比它的抑菌浓度更低。对鼠类的曲霉菌感染泊沙康唑比两性霉素B和伊曲康唑更有效。并有国外文献报道泊沙康唑即使对那些难治性的并有过其他抗真菌药物治疗失败的病例同样安全有效。此外，泊沙康唑对细胞色素类的突变不敏感，而细胞色素类的突变阻碍了其他三唑类抗真菌药物与真菌的结合才产生耐药，因此泊沙康唑的耐药比其他三唑类药物要少

### 12.3 棘白素类抗真菌药物

卡泊芬净(caspofungin)是新一类抗真菌药,可阻止真菌细胞壁葡聚糖的合成。在体外可以作用于曲球菌和念珠菌属,有很好的耐受性,严重的副作用少。主要是通过肝脏代谢,故没有肾毒性,对有肾脏功能不全的患者无需调整剂量。可用于对其他抗真菌药物无效时的治疗。

阿尼芬净(anidulafungin)和米卡芬净(micafungin)。阿尼芬净和卡泊芬净都有非常广谱的抗真菌活性,而且还没有证据表明对现存的抗真菌药有交叉耐药性。两种棘白素类药物均可以协调人类的巨噬细胞作用,提高巨噬细胞内的对念珠菌的杀菌作用。米卡芬净是新型的水溶性的棘白素类药物。它通过非竞争性的抑制1,3- $\beta$ -D-葡聚糖的合成而使真菌细胞壁溶解而导致真菌死亡。米卡芬净副作用减小。它最常见的副作用是头疼、发热、皮疹、腹泻、静脉炎和轻度的肝、肾功能指标升高。

### 12.4 氟胞嘧啶

氟胞嘧啶(flucytosine)能够有效治疗由念珠菌属、新型隐球菌和着色芽生菌引起的感染。可以口服和间歇或连续静脉注射。有病例报道将其和氟康唑联用,一方面可以加强氟康唑的药效;另一方面可以减低氟胞嘧啶的剂量,从而减少它的毒性。

## 13. 抗真菌药物的联合应用

理论上联合应用抗真菌药物可能具有以下好处:(1)由于不同药物的作用机制和靶位不同,可能产生协同或相加的抗真菌效应,可以更快地产生抑菌或杀菌效应;(2)由于不同药物的抗真菌谱并不完全相同,联合用药可能获得更广的抗真菌谱;(3)可以减少毒性较大的药物的剂量,从而降低药物不良反应的发生率;(4)可以减少真菌发生继发耐药的机会。值得注意的是,体外实验和动物实验往往并不能准确预测联合治疗方案的体内疗效,目前,只有少数几个针对侵袭性念珠菌病或隐球菌病的联合治疗方案得到了随机对照临床试验结果的支持。

### 14. 侵袭性念珠菌病的治疗

目前,有效的抗念珠菌药物分为4大类:(1)多烯类,两性霉素B(AmB)和两性霉素B脂质复合体(LFAmB)2)三唑类,氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑;(3)棘白菌素类,卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净;(4)5-氟胞嘧啶。

多数葡萄牙念珠菌对两性霉素B耐药；唑类药物对光滑念珠菌的敏感性较差，具有剂量依赖性敏感的特点，加大剂量可能有效；克柔念珠菌对氟康唑耐药；棘白菌素类对近平滑念珠菌的敏感性不如其他抗念珠菌药，但耐药并不常见。[22]

美国感染病学会2009年美国感染病学会念珠菌病治疗指南关于侵袭性肺念珠菌感染经验性治疗分为两大类：对于粒细胞减少患者，经验性治疗应选用可同时覆盖霉菌和酵母菌的药物，包括两性霉素B脂质复合物、卡泊芬净或伏立康唑。氟康唑和伊曲康唑可作为备选治疗，还可选用两性霉素B，但毒性较大。对于非粒细胞减少者者，首选氟康唑或棘白菌素类，两性霉素B或其脂质体作为备选。

对于侵袭性念珠菌病，目前国内外普遍认可的联合治疗方案为两性霉素B+氟胞嘧啶及两性霉素B+氟康唑。美国感染性疾病学会(IDSA)建议，两性霉素B+氟康唑可用于念珠菌血症的治疗[23]。两项回顾性研究结果显示，两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗侵袭性念珠菌病的疗效优于常规剂量或小剂量两性霉素B单药的疗效[24]。一项随机多中心临床试验结果显示，氟康唑联合两性霉素B治疗非克柔念珠菌血症的总体有效率为69%，而氟康唑单药治疗组的总体治疗有效率为56%，联合治疗组的疗效明显优于氟康唑单药治疗组[25-26]。

### 15. 侵袭性曲霉病的治疗

在早期的侵袭性曲霉菌感染治疗的指南中，两性霉素B一直被推荐作为标准治疗首选药物；但是其在严重患者中的有效率不是很理想( $< 40\%$ ) [27]，且有多种不良反应，因此，2008年美国感染病学会曲霉菌性病治疗的临床实践指南[28]推荐伏立康唑为绝大多数侵袭性曲霉菌感染患者的初始治疗药物，补充性治疗药物则包括两性霉素脂质剂型、泊沙康唑、伊曲康唑、卡泊芬净或米卡芬净。在使用棘球白素作为补充治疗的研究中，45%使用卡泊芬净的患者治疗获得成功[29]。伏立康唑对儿童患者有良好的效力和安全性[30]。研究结果显示，两性霉素B+氟胞嘧啶联合治疗组的有效率为68.3%，两性霉素B+伊曲康唑联合治疗组的总体有效率仅48.8%[25-26]。研究结果显示，两性霉素B治疗失败的侵袭性曲霉病患者，伏立康唑+卡泊芬净联合治疗可以显著降低病死率(与采用伏立康唑单药治疗相比时[31])。另一项前瞻性的多中心临床研究结果显示，在器官移植后继发侵袭性曲霉病的患者中，接受伏立康唑+卡泊芬净联合治疗者的90d存活率达到了67.5%，明显优于接受两性霉素B单药治疗的历史对照组患者[32]。对于危及生

命的侵袭性曲霉病或标准治疗失败的侵袭性曲霉病,两性霉素B或两性霉素B脂质制剂+棘白菌素类药物、具有抗曲霉活性的三唑类药物+棘白菌素类药物等联合治疗方案可望成为新的治疗选择。

#### 16. 隐球菌病的治疗

氟康唑是治疗新型隐球酵母菌感染推荐使用的药物,两性霉素B 和其他三唑类药物等也有较好的效果,棘球白素类药物在体内外对隐球酵母菌属均无效。2003 年我国台湾多中心抗微生物药物耐药性监测项目数据显示[33],新型隐球酵母菌对氟康唑和两性霉素B的敏感性正在下降;伏立康唑、酮康唑和5-氟胞嘧啶的效力较氟康唑更强。卡泊芬净和米卡芬净对新型隐球酵母菌均无活性。有多项研究表明,三唑类药物联合氟胞嘧啶治疗隐球菌病的疗效优于三唑类药物单药治疗,两性霉素B和氟胞嘧啶联合治疗隐球菌病的疗效明显优于两性霉素B单药治疗,因此,这两类联合方案已经成为治疗隐球菌脑膜炎以及播散性隐球菌病的标准方案[25-26]。

目前,我国对肺真菌病还缺乏前瞻性大样本的流行病学调查,由于在不同地区、不同国家和不同时期,真菌流行的种类及药敏资料可能存在差异,因此在参考指南的同时,临床医师还需要结合当地情况综合考虑。随着新型抗真菌药的出现,分子生物学技术的发展,对肺真菌病的诊治水平将进一步提高,对感染的危险因素、真菌药敏试验、抗真菌联合应用方案以及耐药真菌的有效控制策略值得进一步探讨。

## 参考文献

- [1]中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会,肺真菌病诊断和治疗专家共识[J],中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834.
- [2]Shawn AM, Ronald NJ, Thomas RF. International Surveillance of *Candida* spp and *Aspergillus* spp :report from the SENTRYAnti2 microbial Surveillance Program (2003) [J]. J Clin Microbiol, 2006, 1782-1787.
- [3]Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, et al. Pulmonary fungal infection: Emphasis on Microbiological Spectra, Patient Outcome, and Prognostic Factors. Chest, 2001, 120: 177-184.
- [4]杜斌,张海涛,陈德昌,等. 3447例尸检病例的深部真菌感染分析.中华医学杂志,1996,76:352-354.
- [5]王镇山.侵袭性肺真菌病的病原学及其流行趋势.临床内科杂志.2008,25(4):224-229.
- [6]陈亚红,姚婉贞,王建丽,重症监护病房肺部真菌感染的诊断与治疗[J],中华结核和呼吸杂志,2004,27(3):197-199.
- [7]赵蓓蕾,施毅,桑红主编,现代肺部真菌病学,北京:人民军医出版社,2004.21-34.
- [8]李若瑜,李东明,余进等,真菌与真菌病研究近况[J],北京大学学报(医学版),2002,34(5):559-563.
- [9]Zhao J, Kong F, Li R, et al. Identification of *Aspergillus fumigatus* and related species by nested PCR targeting ribosomal DNA internal transcribed spacer regions[J]. Clin Microbiol, 2001, 39(6): 2261-2266.
- [10]孔祥明,林俊萍,王雅坤,等.应用PCR-RFLP进行申克孢子丝菌的分子生物学鉴定[J].中国皮肤性病杂志,2004,18(12):705-707.
- [11]曹存巍,梁伶,韦义萍,等.马尔尼菲青霉AP-PCR基因指纹分析[J].广西医科大学学报,2004,21(5):649-651.
- [12]王英,刘维达,顾军,等.PCR结合基因扫描分析技术对几种深部真菌病致病菌的快速检测及鉴定[J].中华皮肤科杂志,2003,36(8):436-438.
- [13]Pryce TM, Kay ID, Palladino S, et al. Real-time automated polymerase

chain reaction(PCR) to detect *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* DNA in whole blood from high-risk patients [J] *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 47(3): 487-496.

[14] 廖军, 郝飞. 深部真菌感染血清真菌成分检测方法研究进展. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2002, 23 (2) : 85-86 .

[15] Wheat LJ. Galactomanan antigenemia detection for diagnosis of invasive aspergilosis, Part II[J]. *Clin Microbiol Newslett*, 2005, 27: 59—63.

[16] Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta—D—glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infection: validation, cutoff development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 199—205.

[17] Caillot D , Couaillier JF , Bernard A , et al . Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* , 2001 , 19 :253.

[18] Collins J , Müller NL , Kazerooni EA , et al . CT findings of pneumonia after lung transplantation. *AJR* , 2000 , 175 :811.

[19] Leung AN , Gosselin MV , Napper CH , et al . Pulmonary infections after bone marrow transplantation : Clinical and radiographic findings. *Radiology* , 1999 , 210 :699.

[20] Franquet T , Muller NL , Gimenez A , et al . Spectrum of pulmonary aspergillosis: Histologic , clinical , and radiologic findings. *Radiographics* , 2001 , 21 :825.

[21] Won HJ , Lee KS , Cheon JE , et al . Invasive pulmonary aspergillosis :Prediction at thin2section CT in patients with neutropenia : A prospectivestudy. *Radiology* , 1998 , 208 :777.

[22] 蔡绍曦, 卢健聪, 2009 年美国感染病学会念珠菌病治疗指南要点解读, 实用医学杂志, 2009 , 25 (16) : 2605-2607.

- [23]Puppas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis .Clin Infect Dis, 2004, 38:161-189.
- [24]Ader F, Nseir s, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease:an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Infect, 2005, 39:797-802
- [25]Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? J Antimicrob Chemother, 2004, 54:854-869.
- [26]Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al. Combination treatment of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev, 2005, 18:163-194.
- [27]Patterson TF , Kirkpatrick WR , White M , et al . Invasive aspergillosis : disease spectrum , treatment practices , and outcomes. I3 Aspergillus Study Group [ J ] . Medicine (Baltimore) , 2000 , 79 :250-260.
- [ 28 ] Thomas JW, Elias JA , David WD , et al . Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of t he Infectious Diseases Society of America[J ] . Clin Infect Dis , 2008 , 46 :327-360.
- [29]Maertens J , Raad I , Petrikkos G , et al . Efficacy an safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy[J] . Clin Infect Dis , 2004 , 39 (11) :1563-1571.
- [30]Walsh TJ , Lut sar I , Driscoll T , et al . Voriconazole in the treatment of aspergillosis , scedosporiosis , and other invasive fungal infections in children[J ] . Pediatr Infect Dis J , 2002 , 21 :240-248.
- [31]Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis , 2004, 39:797-802.
- [32]Singh N, Limaye AP, Forrest G, er al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients:a prospective, multicenter, observational study. Transplantation, 2006, 81:320-326.
- [33] HP-R , L Y-J , C Y-C , et al . Antifungal susceptibilities of clinical

isolates of *Candida* species , *Cryptococcus neoformans* ,and *Aspergillus* species from Taiwan : surveillance of multi-center antimicrobial resistance in Taiwan Program data from 2003[J] . *Antimicrob Agents Chemother* ,2005 ,512-517.

## 致 谢

首先，我要感谢尊敬的姜淑娟教授，作为国内知名专家学者，她渊博的学识、敏锐的科研思路、严谨的治学态度、高尚的人格魅力和宽阔的胸怀，使我受益匪浅、永志难忘，是我终身学习的楷模。本研究及学位论文是在姜老师的亲切关怀和悉心指导下完成的，从课题的设计、实施到总结都倾注了导师大量的心血。

姜老师不仅在学业上给我以精心指导，同时还在思想、生活上给我以无微不至的关怀，在此谨向姜老师致以诚挚的谢意和崇高的敬意。在今后的工作、学习中，我将更加努力，不断进取！

其次，我要感谢山东省立医院呼吸科各位老师们在学术方面给予我的指导，在这里请接受我诚挚的谢意！

我要感谢师兄师姐在平时学习中的关心和照顾！

我要感谢成长及求学生涯中帮助或培养过我的所有师长、朋友！

最后，借此机会，我向答辩委员会的所有专家表示崇高的敬意和感谢！

## 攻读学位期间参与撰写论文

1. TBNA 在支气管腔外病变中的临床应用价值  
《山东大学学报（医学版）》，2010，48（01）第二作者
2. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测在肺癌诊断中的临床价值  
《山东医药》，2009，49（37）第四作者
3. 厄洛替尼治疗肺癌致间质性肺病一例  
《中华结核和呼吸杂志》，第一作者（待发表）

学位论文评阅及答辩情况表

论文评阅人	姓名	专业技术职务	是否博导(硕导)	所在单位	总体评价※	
	郑心	教授	是(博导)	山东省中医药大学附属医院	A	
	李玉	教授	是(硕导)	山东大学齐鲁医院	A	
答辩委员会成员	姓名	专业技术职务	是否博导(硕导)	所在单位		
	主席 郑心	教授	是(博导)	山东省中医药大学附属医院		
	委员	李玉	教授	是(硕导)	山东大学齐鲁医院	
		李怀臣	教授	是(硕导)	山东大学省立医院	
	员					
答辩委员会对论文的总体评价※		A	答辩秘书	郝新莉	答辩日期	2010.5.11
备注						

※优秀为“A”；良好为“B”；合格为“C”；不合格为“D”。